

BEST AVAILABLE COPY

Original document

8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids, process for their preparation, and antibacterial agents containing them

Patent number: EP0276700

Also published as:

Publication date: 1988-08-03

US5051418

Inventor: SCHRIEWER MICHAEL DR; GROHE KLAUS DR; PETERSEN UWE DR; HALLER INGO DR; METZGER KARL GEORG DR; ENDERMANN RAINER DR; ZEILER HANS-JOACHIM DR

(A1)

US4908366

(A1)

JP63201170

Applicant: BAYER AG (DE)

(A)

Classification:

DE3702393

- international: A61K31/47; C07D215/56

(A1)

- european:

Application number: EP19880100503 19880115

Cited documents:

Priority number(s): DE19873702393 19870128

EP0167763

JP55100364

[View INPADOC patent family](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of EP0276700

Novel 8-cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid derivatives of the formula I in which Y, X<1>, X<4>, R<4> and R<5> have the meaning indicated in the description.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3702393 A1

⑯ Aktenzeichen: P 37 02 393.4
⑯ Anmeldetag: 28. 1. 87
⑯ Offenlegungstag: 11. 8. 88

⑯ Int. Cl. 4:
C07D 215/56

C07D 521/00
C07D 401/04
C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 409/14
A61K 31/47

Offenlegungsschrift DE 3702393 A1

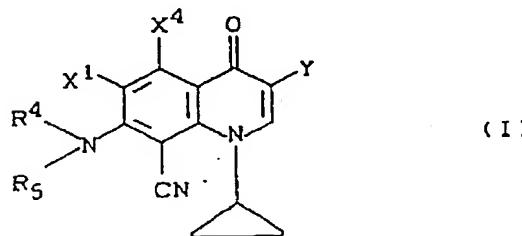
⑯ // (C07D 471/04,221:00)(C07D 487/04,223:00,209:00)(C07D 471/04,205:00)C07D 401/04,215/56,241/04,295/14,
409/14,215/56, 333/24,295/14,A01N 43/42

⑯ Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:
Schriewer, Michael, Dr.; Grohe, Klaus, Dr., 5068
Odenthal, DE; Petersen, Uwe, Dr., 5090 Leverkusen,
DE; Haller, Ingo, Dr.; Metzger, Karl Georg, Dr.;
Endermann, Rainer, Dr., 5800 Wuppertal, DE; Zeiler,
Hans-Joachim, Dr., 5620 Velbert, DE

⑯ 8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese
enthaltende antibakterielle Mittel

Die Erfindung betrifft neue 8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-
dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäurederivate der Formel I



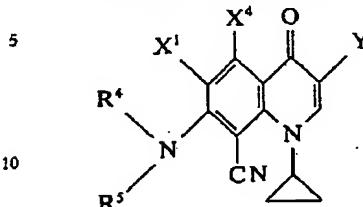
In welcher Y, X¹, X⁴, R⁴ und R⁵ die in der Beschreibung ange-
gebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung
sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel.

DE 3702393 A1

DE 3702393 A1

Patentansprüche

1. 8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäurederivate der Formel I



(I)

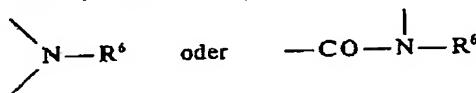
in welcher

15 Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe $-COOR^1$ oder Säureamidgruppe $-CONR^2R^3$ darstellt, wobei R^1 für Alkyl, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl und R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl stehen und R^3 außerdem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann,

20 X^1 für Wasserstoff, Nitro, Alkyl vorzugsweise mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder Halogen, bevorzugt Fluor steht,

25 X^4 Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Cl oder F oder Alkyl, bevorzugt mit 1-3 C-Atomen, insbesondere Methyl, sein kann

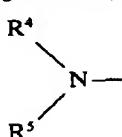
25 R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder Gruppen $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,



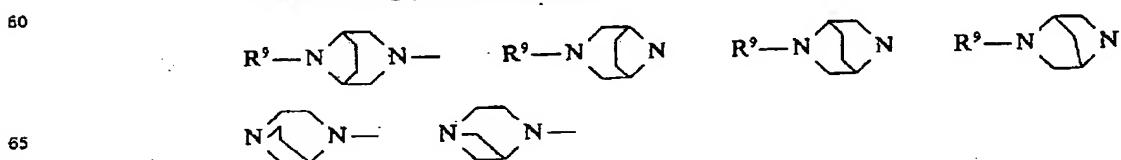
35 enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei

40 R^6 für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino oder Dialkylaminogruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest substituiert sein können, die Cyangruppe, die Alkoxy carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil, eine gegebenenfalls im Phenylrest substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil, einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituierten Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest COR^7 oder SO_2R^8 bedeutet, wobei R^7 Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxy carbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carboxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und

50 R^8 Alkylrest oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, oder die Gruppe geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, oder die Gruppe



auch für ein Ringsystem der Struktur



stehen kann, das gegebenenfalls an den Ring-Kohlenwasserstoffen durch Methyl substituiert

R⁹ sein kann, worin
für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Benzyl oder p-Aminobenzyl stehen kann und
deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate oder Salze, vorzugsweise Alkali-, Erdalkali-, Silber- und
Guanidiniumsalze, sowie ihre Ester.
5
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe oder ein Estergruppe —COOR¹ darstellt, wobei R¹
Methyl oder Ethyl ist,
10

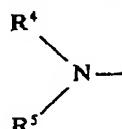
X¹ für Fluor steht,

X⁴ für Wasserstoff steht

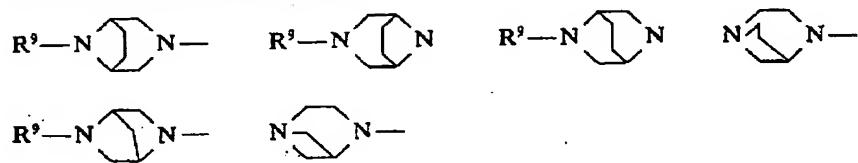
R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen hetero-
cyclischen Ring bilden können, der als Ringglied zusätzlich ein Sauerstoffatom oder die Grup-
pen
15



enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis zweifach durch
C₁—C₂-Alkyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Me-
thoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino substituiertes Phenyl, 2-Thienyl oder Hydroxy substi-
tuert sein kann, wobei R⁶ für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit
1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen substi-
tiert sein kann, einen Phenacylrest, einen Oxalkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sowie
einen Rest COR⁷ steht, wobei R⁷ Wasserstoff oder Alkyl mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen
bedeutet, oder die Gruppe
20
25



auch für ein Ringsystem der Struktur
35



R⁹ stehen kann, worin
für Wasserstoff und Methyl stehen kann.
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
45

Y eine Carboxylgruppe darstellt,

X¹ für Fluor steht,

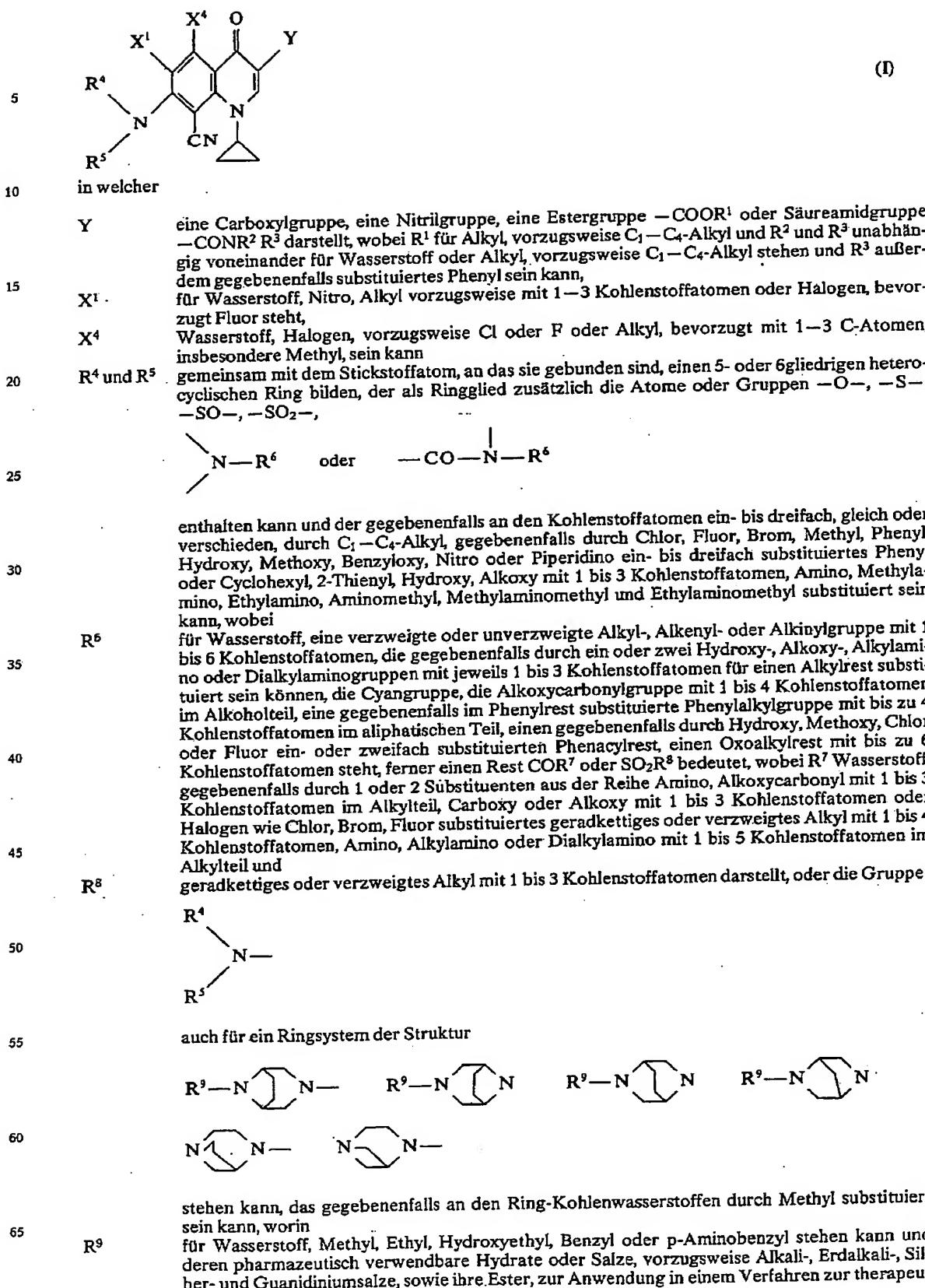
X⁴ für Wasserstoff steht,

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen hetero-
cyclischen Ring bilden können, der als Ringglied zusätzlich ein Sauerstoffatom oder die Grup-
pen
50

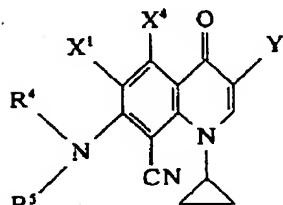


enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis zweifach durch
C₁—C₂-Alkyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Me-
thoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino substituiertes Phenyl, 2-Thienyl oder Hydroxy substi-
tuert sein kann, wobei R⁶ für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit
1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen substi-
tiert sein kann, einen Phenacylrest, einen Oxalkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sowie
einen Rest COR⁷ steht, wobei R⁷ Wasserstoff oder Alkyl mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen
bedeutet.
60
65

4. 8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäurederivate der Formel I



tischen Behandlung des menschlichen und tierischen Körpers.
5. Verfahren zur Herstellung von 8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-säurederivate der Formel I



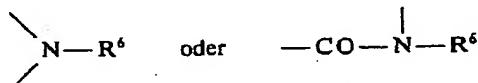
in welcher

Y 15 eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe $-COOR^1$ oder Säureamidgruppe $-CONR^2R^3$ darstellt, wobei R^1 für Alkyl, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl und R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl stehen und R^3 außer dem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann,

X^1 20 für Wasserstoff, Nitro, Alkyl vorzugsweise mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder Halogen, bevorzugt Fluor steht,

X^4 25 Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Cl oder F oder Alkyl, bevorzugt mit 1-3 C-Atomen, insbesondere Methyl, sein kann

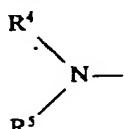
R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder Gruppen $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,



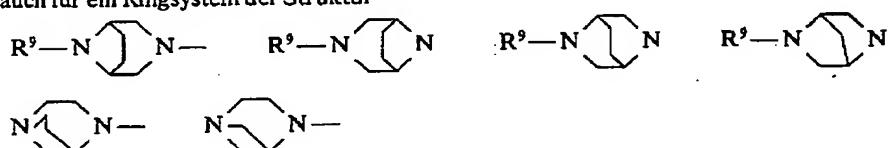
enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei

R^6 40 für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino oder Dialkylaminogruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest substituiert sein können, die Cyäigruppe, die Alkoxy carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil, eine gegebenenfalls im Phenylrest substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil, einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituierten Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest COR^7 oder SO_2R^8 bedeutet, wobei R^7 Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxy carbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carboxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und

R^8 50 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, oder die Gruppe Gruppe



auch für ein Ringsystem der Struktur

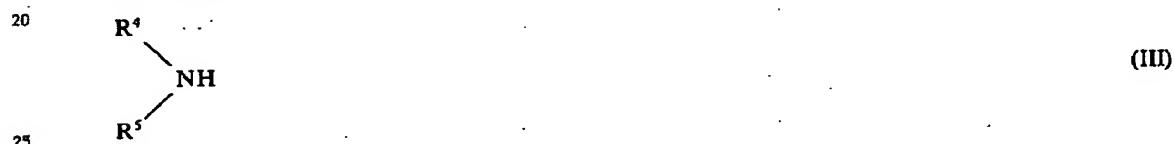


stehen kann, das gegebenenfalls an den Ring-Kohlenwasserstoffen durch Methyl substituiert

sein kann, worin
 R⁹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Benzyl oder p-Aminobenzyl stehen kann und
 5 deren pharmazeutisch verwendbaren Hydraten oder Salzen, vorzugsweise Alkali-, Erdalkali-, Silber- und
 Guanidiniumsalzen, sowie ihren Estern, dadurch gekennzeichnet, daß man Chinoloncarbonsäurederivate
 der Formel (II)



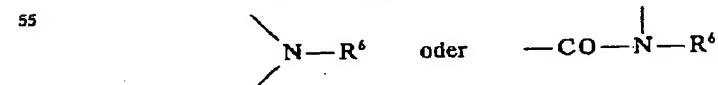
19 in der die Reste X¹, X⁴ und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, sowie X² für Halogen, bevorzugt
 für Chlor und Fluor, steht,
 mit Aminen der Formel III



29 in welcher
 R⁴ und R⁵ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern umgesetzt.
 30 Arzneimittel, enthaltend 8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolincarbonsäurederivate der For-
 melle I

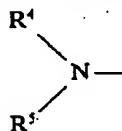


44 in welcher
 Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe —COOR¹ oder Säureamidgruppe
 —CONR²R³ darstellt, wobei R¹ für Alkyl, vorzugsweise C₁—C₄-Alkyl und R² und R³ unabhän-
 gig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise C₁—C₄-Alkyl stehen und R³ außer-
 dem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann,
 X¹ für Wasserstoff, Nitro, Alkyl vorzugsweise mit 1—3 Kohlenstoffatomen oder Halogen, bevor-
 zugt Fluor steht,
 X⁴ Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Cl oder F oder Alkyl, bevorzugt mit 1—3 C-Atomen,
 insbesondere Methyl, sein kann
 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen hetero-
 cyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder Gruppen —O—, —S—,
 —SO—, —SO₂—,



60 R⁶ enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach, gleich oder
 verschieden, durch C₁—C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl,
 Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein- bis dreifach substituiertes Phenyl
 oder Cyclohexyl 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino,
 Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und Ethylaminomethyl substituiert sein
 kann, wobei
 65 R⁶ für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 1
 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino-
 no oder Dialkylaminogruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest substi-

tuiert sein können, die Cyangruppe, die Alkoxy carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil, eine gegebenenfalls im Phenylrest substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil, einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituierten Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest COR⁷ oder SO₂R⁸ bedeutet, wobei R⁷ Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxy carbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carboxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, oder die Gruppe

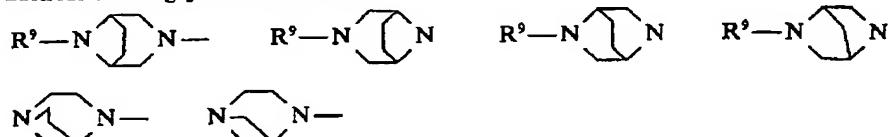
R⁸

5

10

15

auch für ein Ringsystem der Struktur



20

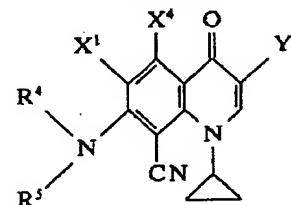
25

R⁹

stehen kann, das gegebenenfalls an den Ring-Kohlenwasserstoffen durch Methyl substituiert sein kann, worin für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Benzyl oder p-Aminobenzyl stehen kann und

deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate oder Salze, vorzugsweise Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze, sowie ihre Ester.

7. Verwendung von 8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäurederivaten der Formel I



(I)

35

40

in welcher

Y

eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe —COOR¹ oder Säureamidgruppe —CONR²R³ darstellt, wobei R¹ für Alkyl, vorzugsweise C₁—C₄-Alkyl und R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise C₁—C₄-Alkyl stehen und R³ außerdem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann,

X¹

für Wasserstoff, Nitro, Alkyl vorzugsweise mit 1—3 Kohlenstoffatomen oder Halogen, bevorzugt Fluor steht,

X⁴

Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Cl oder F oder Alkyl, bevorzugt mit 1—3 C-Atomen, insbesondere Methyl, sein kann

R⁴ und R⁵

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder Gruppen —O—, —S—, —SO—, —SO₂—,



45

50

55

60

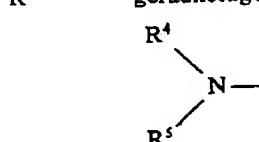
65

R⁶

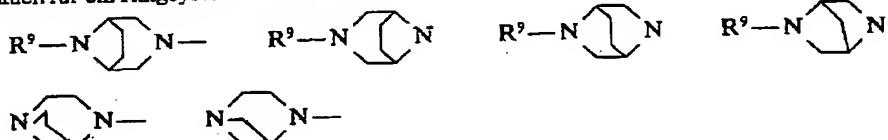
enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch C₁—C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei

für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 1

5 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino oder Dialkylaminogruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest substituiert sein können, die Cyangruppe, die Alkoxy carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil, eine gegebenenfalls im Phenylrest substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil, einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituierten Phenylacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest COR^7 oder SO_2R^8 bedeutet, wobei R^7 Wasserstoff, 10 gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxy carbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carboxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im 15 Alkylteil und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, oder die Gruppe



20 auch für ein Ringsystem der Struktur

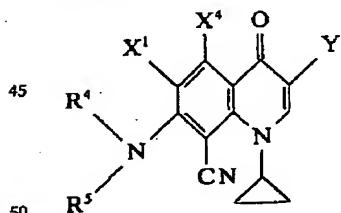


25 stehen kann, das gegebenenfalls an den Ring-Kohlenwasserstoffen durch Methyl substituiert sein kann, wobei 30 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Benzyl oder p-Aminobenzyl stehen kann und

35 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Benzyl oder p-Aminobenzyl stehen kann und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate oder Salze, vorzugsweise Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze, sowie ihren Estern zur Herstellung von Arzneimitteln.

35 Beschreibung

40 Die vorliegende Erfindung betrifft neue 8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel. Gefunden wurden die neuen 8-Cyano-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäurederivate der 45 Formel I



(I)

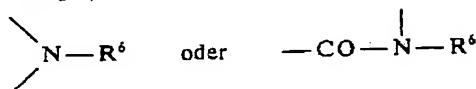
50 in welcher

55 Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe $-\text{COOR}^1$ oder Säureamidgruppe $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ darstellt, wobei R^1 für Alkyl, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl und R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl stehen und R^3 außerdem gegebenenfalls substituiertes Phenyl sein kann,

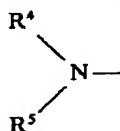
60 X^1 für Wasserstoff, Nitro, Alkyl vorzugsweise mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder Halogen, bevorzugt Fluor steht,

65 X^4 Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Cl oder F oder Alkyl, bevorzugt mit 1-3 C-Atomen, insbesondere Methyl, sein kann,

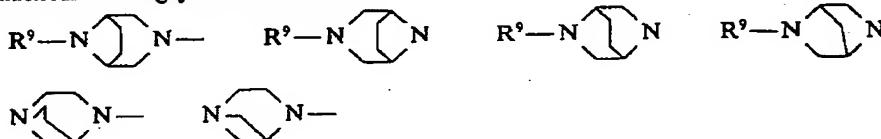
R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der als Ringglied zusätzlich die Atome oder Gruppen $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$,



enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch C₁—C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl 2-Thienyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl und Ethylaminomethyl substituiert sein kann, wobei R⁶ für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino oder Dialkylaminogruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest substituiert sein können, die Cyangruppe, die Alkoxy carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil, eine gegebenenfalls im Phenylrest substituierte Phenylalkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil, einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Chlor oder Fluor ein- oder zweifach substituierten Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, ferner einen Rest COR⁷ oder SO₂R⁸ bedeutet, wobei R⁷ Wasserstoff, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Reihe Amino, Alkoxy carbonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carboxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen wie Chlor, Brom, Fluor substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und R⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, oder die Gruppe



25 auch für ein Ringsystem der Struktur



35 stehen kann, das gegebenenfalls an den Ring-Kohlenwasserstoffen durch Methyl substituiert sein kann, worin R⁹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Benzyl oder p-Aminobenzyl stehen kann und

40 deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate oder Salze, vorzugsweise Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiumsalze, sowie ihre Ester.

45 Die Verbindungen weisen eine hohe antibakterielle Wirksamkeit auf. Sie eignen sich daher als Wirkstoffe für die Human- und Veterinärmedizin. Sie können auch als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Bakterizide verwendet werden.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), in denen

50 Y eine Carboxylgruppe, eine Nitrilgruppe oder eine Estergruppe —COOR¹ darstellt, wobei R¹ Methyl oder Ethyl ist,

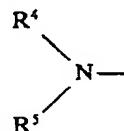
X¹ für Fluor steht,

X⁴ für Wasserstoff steht,

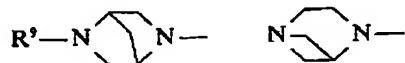
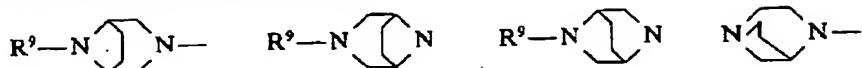
R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der als Ringglied zusätzlich ein Sauerstoffatom oder die Gruppen



enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis zweifach, durch C₁—C₂-Alkyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino substituiertes Phenyl, 2-Thienyl oder Hydroxy substituiert sein kann, wobei R⁶ für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen substituiert sein kann, einen Phenacylrest, einen Oxoalkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sowie einen Rest COR⁷ steht, wobei R⁷ Wasserstoff oder Alkyl mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen bedeutet, oder die Gruppe



auch für ein Ringsystem der Struktur



10 R⁹ stehen kann, worin für Wasserstoff und Methyl stehen kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

15 Y eine Carboxylgruppe darstellt,
X¹ für Fluor steht,
X⁴ für Wasserstoff steht,
R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der als Ringglied zusätzlich ein Sauerstoffatom oder die Gruppen

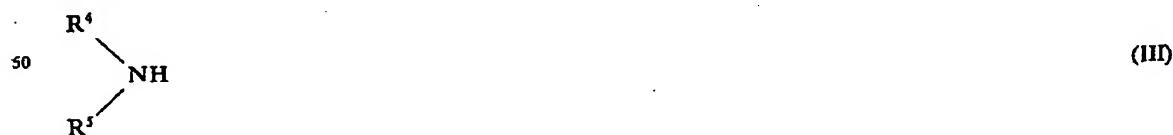


25 enthalten kann und der gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen ein- bis zweifach, durch C₁-C₂-Alkyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy, Nitro oder Piperidino substituiertes Phenyl, 2-Thienyl oder Hydroxy substituiert sein kann, wobei R⁶ für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen substituiert sein kann, einen Phenacylrest, einen Oxalkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sowie einen Rest COR⁷ steht, wobei R⁷ Wasserstoff oder Alkyl mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen bedeutet.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I erhält man, wenn man Chinoloncarbonsäurederivate der Formel (II)



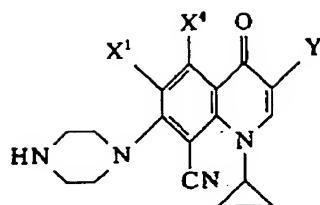
45 in der Reste X¹, X⁴ und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, sowie X² für Halogen, bevorzugt für Chlor und Fluor, steht, mit Aminen der Formel III



55 in welcher R⁴ und R⁵ die oben angegebenen Bedeutungen haben, gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern umgesetzt (Methode A).

Dieses Verfahren muß nicht notwendigerweise so gestaltet werden, daß R⁴ und R⁵ in den Aminen der Formel (III) bereits ihre endgültige Bedeutung haben, die sie in den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) haben. Es können vielmehr auch in einem ersten Schritt Vorstufen zu den Resten R⁴ und R⁵ benutzt werden, die dann in einem oder mehreren Folgereaktionsschritten in die endgültige Form von R⁴ und R⁵ überführt werden.

So können beispielsweise erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) erhalten werden, indem man eine 7-(1-Piperazinylverbindung) der Formel (IV)



(IV)

5

in welcher X¹, X⁴ und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und der Piperazinylrest an den Kohlenstoffatomen in der bei R¹ und R⁵ angegebenen Weise substituiert sein kann, beispielsweise 1- bis 3fach durch C₁—C₄-Alkyl, 2-Thienyl oder gegebenenfalls substituiertes Cyclohexyl oder Phenyl mit Verbindungen der Formel (V)

R⁶X

(V)

15

in welcher R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff sein kann, und X Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Acyloxy, Ethoxy, Phenoxy, 4-Nitrophenoxy bedeutet, gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern umgesetzt (Methode B).

Bei dieser Reaktionsführung kann also der in der 7-Stellung befindliche Piperazinylrest in einem ersten Reaktionsschritt nach der zuerst genannten Methode eingeführt werden — was zu der bereits erfundungsgemäßen Verbindung (IV) führt — und in einem Folgeschritt dann gewünschte weitere Substituenten eingeführt werden, hier beispielhaft R⁶.

In einer weiteren Ausgestaltung des erfundungsgemäßen Verfahrens erhält man erfundungsgemäße Verbindungen der Formel (I), z. B. wenn man 7-(1-Piperazinyl)chinoloncarbonsäurederivate der Formel (IV), in welcher der Piperazinylrest an den Kohlenwasserstoffatomen in der bereits genannten Weise, beispielsweise 1- bis 3fach durch C₁—C₄-Alkyl, 2-Thienyl oder gegebenenfalls substituiertes Cyclohexyl oder Phenyl substituiert sein kann, mit Michael-Acceptoren der Formel (VI)

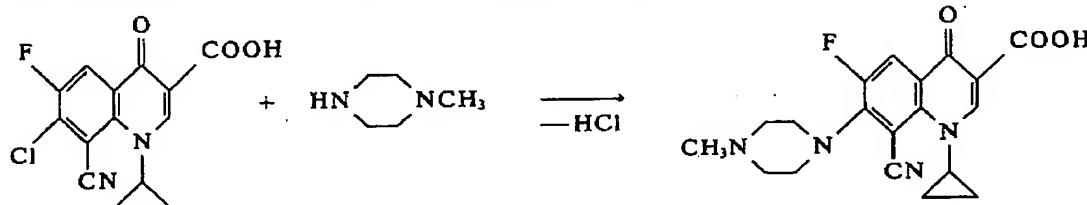
B—CH=CH₂

(VI)

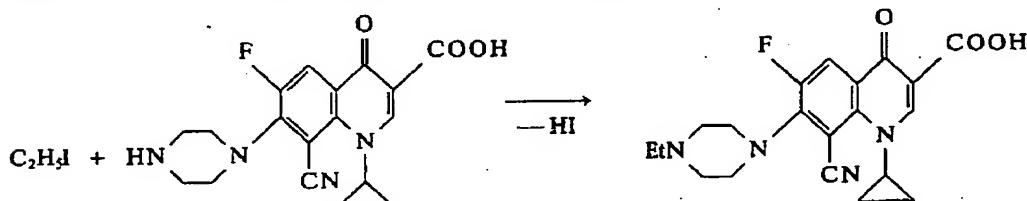
30

in der B für CN, CO—R¹⁰ oder COOR¹¹ steht, wobei R¹⁰ für Methyl oder Ethyl und R¹¹ für Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl steht, umgesetzt (Methode C).

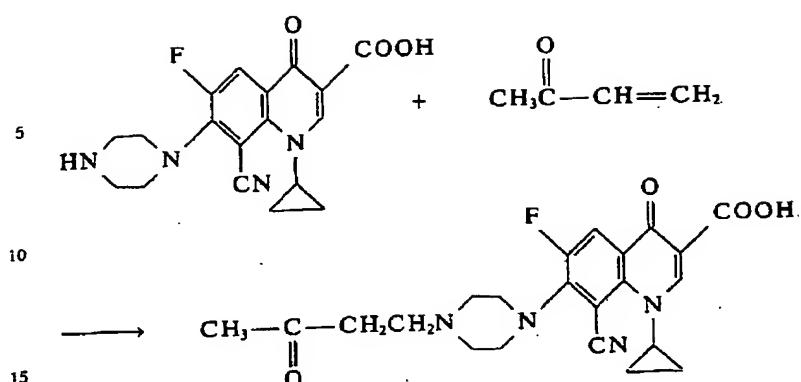
Verwendet man beispielsweise bei der Umsetzung nach der erstgenannten Methode 1-Methylpiperazin und 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Schema wiedergegeben werden:



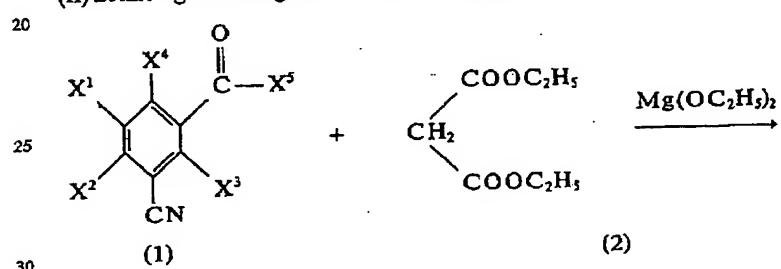
Verwendet man zum Beispiel bei der Umsetzung nach der modifizierten Methode Ethyliodid und 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



Die Umsetzung mit Michael-Acceptoren mit beispielsweise 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure und Methylvinylketon als Ausgangsstoffen kann durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



Die als Ausgangsstoffe im erfindungsgemäßen Verfahren verwendbaren Chinoloncarbonsäuren der Formel (II) können gemäß folgendem Schema hergestellt werden (Verfahren 1).



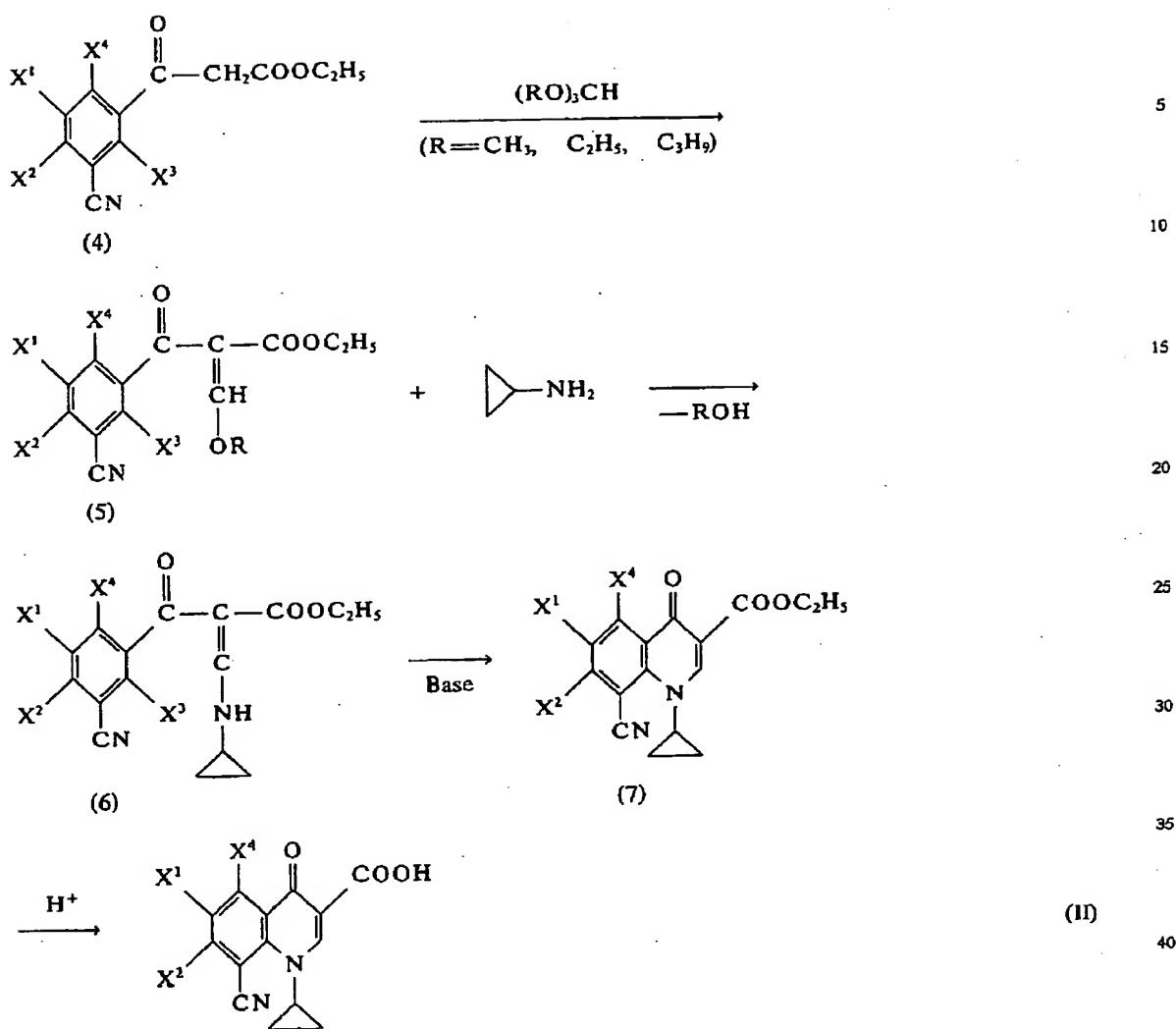
$X^3 = F, Cl, NO_2$
 X^1, X^2, X^4 wie oben angegeben
 $X^5 = Cl, Br, F$

50

55

60

65



Danach wird Malonsäurediethylester (2) in Gegenwart von Magnesiummethylelat mit dem entsprechenden Benzoylfluorid bzw. -chlorid (1) zum Benzoylmalonester (3) acyliert (Organicum, 3. Aufl. 1964, S. 438).

Durch partielle Verseifung und Decarboxylierung von (3) in wäßrigem Medium mit katalytischen Mengen Schwefelsäure oder p-Toluolsulfinsäure erhält man in guter Ausbeute den Benzoylessigsäureethylester (4), der mit Orthoameisensäuretriethylester/Acetanhydrid in den 3-Ethoxyacrylsäureethylester (5) übergeht. Die Umsetzung von (5) Cyclopropylamin in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid, Alkohol, Chloroform, Cyclohexan oder Toluol führt in leicht exothermer Reaktion zum gewünschten Zwischenprodukt (6).

Die Cyclierungsreaktionen (6)→(7) werden in einem Temperaturbereich von etwa 60 bis 300°C, bevorzugt 80 bis 180°C, durchgeführt.

Als Verdünnungsmittel können Dioxan, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon, Sulfolan, Hexamethylphosphorsäuretriamid und bevorzugt N,N-Dimethylformamid verwendet werden.

Als Säurebinder kommen für diese Reaktionsstufe Kalium-tert.-butanolat, Butyl-lithium, Lithiumphenyl, Phenylmagnesiumbromid, Natriummethylat, Natriumhydrid, Natrium- oder Kaliumcarbonat und besonders bevorzugt Kalium- oder Natriumfluorid in Betracht. Es kann von Nutzen sein, einen Überschuß von 10 Mol-% an Base einzusetzen.

Die im letzten Schritt erfolgende Hydrolyse der Ester (7) zu den entsprechenden Carbonsäuren kann unter den üblichen sauren oder basischen Bedingungen erfolgen. Das als Ausgangsstoff für diesen Syntheseweg verwendete 2,4-Dichlor-3-cyan-5-fluorbenzoylchlorid ist wie folgt erhältlich:

a) 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoësäure

65

Unter Eiskühlung und Rühren werden 34 ml konz. Schwefelsäure tropfenweise mit 40 ml konz. Salpetersäure versetzt. In dieses Nitriergemisch trägt man portionsweise 20,9 g 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoësäure ein, wobei die

OS 37 02 393

Temperatur auf 45–50°C steigt. Dann wird noch 3 Stunden auf 90–100°C erhitzt, das auf Raumtemperatur abgekühlte Gemisch auf 350 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das feuchte Rohprodukt wird in 30 ml Methanol heiß gelöst und die Lösung mit 150 ml H₂O versetzt. Der Niederschlag wird kalt abgesaugt, mit CH₃OH/H₂O gewaschen und im Vakuum bei 80°C getrocknet. Es werden 5 21,2 g rohe 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoësäure erhalten. Sie ist genügend rein für die weiteren Umsetzungen.
Schmelzpunkt: 192°C (aus Toluol-Petrolether).

b) 3-Amino-2,4-dichlor-5-fluor-benzoësäure

10 254 g (1 mol) 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoësäure werden in 1,8 l Ethanol in Gegenwart von 60 g Raney-Nickel bei 11–20°C und 10 bar Wasserstoff hydriert, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der teigige Rückstand wird mit Wasser verknetzt, das auskristallisierte Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 197 g (88% der Theorie).
15 Schmelzpunkt: 175–177°C, aus Toluol: 184–187°C.

c) 2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoësäure

20 56 g 3-Amino-2,4-dichlor-5-fluor-benzoësäure werden in 700 ml halbkonzentrierter Schwefelsäure durch Zugabe von 2,5molarer NaNO₂-Lösung bei 0–5°C diazotiert. Überschüssiges Nitrit wird durch Zugabe von Harnstoff zerstört. Anschließend tropft man die Diazoniumsalzlösung bei 0°C zu einer Mischung von 27 g CvCN und 200 ml 4,5molarer NaCN-Lösung. Nach Ende des Zutropfens wird eine Stunde auf 80°C erwärmt. Danach kühlte man ab, isoliert den Feststoff und trocknet ihn. Der Feststoff (64,3 g) wird mit Toluol ausgekocht. Man filtriert vom Unlöslichen ab und dampft das Lösungsmittel weitgehend ab. Beim Abkühlen kristallisiert die Säure aus.
25 Ausbeute: 44 g
Schmelzpunkt: 188–190°C; nochmaliges Umkristallisieren aus Toluol ergibt einen Schmelzpunkt 203–205°C.

d) 2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoësäurechlorid

30 25 g 2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoësäure und 30 ml Thionylchlorid werden so lange gekocht, bis die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend zieht man das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum ab. Es bleiben 25,6 g Säurechlorid vom Schmelzpunkt 69–72°C zurück. Die als Ausgangsstoffe verwendeten Amine (III) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren erhalten werden, US 41 66 188, J. Med. Chem. 26, 1116 (1983). Durch katalytische Hydrierung werden aus den 2-Arylpiperazinen der entsprechenden 2-Cyclohexyl-piperazine erhalten: z. B. 2-Cyclohexylpiperazin (wachsartig, Schmelzpunkt 71–73°C). Als Beispiele seien genannt:

35 Morpholin, Piperidin, Thiomorpholin, Pyrrolidon, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(2-Hydroxyethyl)-piperazin, N-Formylpiperazin, 2-Methylpiperazin, 1,2-Dimethylpiperazin, cis- und trans-2,5-Dimethylpiperazin, 1-Ethylpiperazin, 2-Propylpiperazin, 2-Isopropylpiperazin, 2-Isobutylpiperazin, 2-Piperazinon, 1-Methyl-2-piperazinon, 1-Ethyl-2-piperazinon, 2-Cyclohexyl-1-piperazin, 2-Phenylpiperazin, 2-(4-Chlorphenyl)-piperazin, 2-(4-Fluorphenyl)-piperazin, 2-(4-Brom-phenyl)-piperazin, 2-(Methylphenyl)-piperazin, 2-(4-Biphenyl)-piperazin, 2-(4-Methoxyphenyl)-piperazin, 2-(4-Benzylxyloxyphenyl)-piperazin, 2-(4-Hydroxyphenyl)-piperazin, 2-(4-Nitrophenyl)-piperazin, 2-(3-Nitrophenyl)-piperazin, 2-(4-Piperidino-phenyl)-piperazin, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-piperazin, 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-piperazin, 2-(3-dimethoxy-6-methyl)-piperazin, 2-(2-Thienyl)-piperazin, 3-Amino-pyrrolidin, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan-Dihydrochlorid, 2-Methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-Dihydrochlorid, 8-Methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-Dihydrochlorid, 3-Methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-Dihydrochlorid, 3-(4-Aminobenzyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan, 3-Ethyl-3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan, 3-Benzyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan, 2-Methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-Dihydrochlorid.

40 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel (V) sind bekannt. Als Beispiele seien genannt: Methyliodid, Methylbromid, Ethyliodid, Ethylbromid, Ethylchlorid, 2-Hydroxyethylchlorid, 3-Hydroxypropylchlorid, 4-Hydroxybutylchlorid, n-Propylbromid, i-Propyliodid, n-Butylbromid, i-Butylbromid, sek.-Butylchlorid, n-Pentylchlorid, 3-Methylbutylchlorid, n-Hexylbromid. Ameisensäureessigsäureanhydrid, Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, Acetylchlorid, Chloracetylchlorid, Dichloracetylchlorid, Bromacetylchlorid, Buttersäurechlorid, 4-Chlorbuttersäurechlorid, Isobuttersäurechlorid, N-(tert-Butoxycarbonyl)glycin-4-nitrophenylester, N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-alanin-4-nitro-phenylester, N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-Leucin-4-nitro-phenylester, N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-valin-4-nitrophenylester, 3-Methoxypropionsäurechlorid, Chlorkohlensäuremethylester, Chlorkohlensäuremethylester, Chlorkohlensäureethylester, Chlorkohlensäure-n-butylester, Diethylcarbonat, Chlorcyan, Diphenylcarbonat, Bromcyan, Dimethylcarbamidsäurechlorid, Methansulfonsäurechlorid, Ethansulfonsäurechlorid, Propan-1-sulfonsäurechlorid, Ameisensäure.

45 Die erfundungsgemäß verwendbaren Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt. Als Beispiele seien genannt:

Acrylnitril, Methylvinylketon, Acrylsäuremethylester, Acrylsäureethylester.

50 Die Umsetzung von (II) mit (III) gemäß Methode A wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, Sulfolan, Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Glykolinomethylether oder Pyridin vorgenommen. Ebenso können Gemische dieser Verdünnungsmittel verwendet werden.

55 Als Säurebinder können alle üblichen organischen und anorganischen Säurebindemittel verwendet werden.

Hierzu gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonate, organischen Amine und Amidine. Als besonders geeignet seien im einzelnen genannt: Triethylamin, 1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder überschüssiges Amin (III).

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und 200°C, vorzugsweise zwischen 80 und 180°C.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Bei der Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol der Carbonsäure (II) 1 bis 15 Mol, vorzugsweise 1 bis 6 Mol des Amins (III) ein.

Die Umsetzung von (IV) mit (V) wird vorzugsweise mit einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, Hexamethyl-phosphorsäure-trisamid, Sulfolan, Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Glykolmonomethylether oder Pyridin vorgenommen. Ebenso können Gemische dieser Verdünnungsmittel verwendet werden.

Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und organischen Säurebindemittel verwendet werden.

Hierzu gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonate, organische Amide und Amidine. Als besonders geeignet seien im einzelnen genannt: Triethylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan (DABCO) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und etwa 180°C, vorzugsweise zwischen 40 und 110°C.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Bei der Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens gemäß Methode B setzt man auf 1 Mol der Verbindung (IV) 1 bis 4 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,5 Mol, der Verbindung (V) ein.

Die Umsetzung von (IV) mit (VI) (Methode C) wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dioxan, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Glykolmonomethylether oder auch in Gemischen dieser Verdünnungsmittel durchgeführt.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20°C und etwa 150°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 100°C.

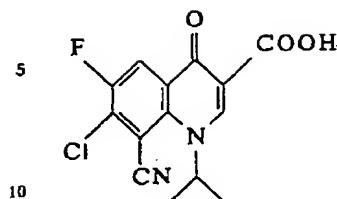
Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Bei der Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens nach Methode C setzt man auf 1 Mol der Verbindung (IV) 1 bis 5 Mol, vorzugsweise 1 bis 2 Mol, der Verbindung (VI) ein.

Außer den Beispielen aufgeführten Verbindungen seien als neue Wirkstoffe im einzelnen genannt:
 8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-morpholinyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-Phenyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 6-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-7(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-hydro-1-piperidinyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-8-Cyan-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperidinyl)-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(3-ethylamino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(3-ethylaminomethyl-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]oct-5-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 6-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-7-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 6-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-6-nitro-e-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]oct-5-yl)-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-6-nitro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-6-nitro-4-oxo-7(3-Phenyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 6-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-8-cyan-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-6-nitro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-5,6-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-5,6-difluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 5-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 5-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-7-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 5-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-7-(3-ethylamino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-(3-Phenyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(3-ethylamino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(3-ethylamino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-5,6-dimethyl-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 8-Cyan-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-5,6-dimethyl-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1



7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

15 1,2 g Magnesiumspäne werden in 3 ml Ethanol und 0,3 ml CCl_4 verröhrt und nach begonnener Reaktion bei 50–60°C tropfenweise mit 7 g Malonsäurediethylester in 5 ml EtOCH_2 und 18 ml Toluol versetzt. Man führt 1 Stunde bei dieser Temperatur nach, kühlt auf –5° bis –10°C, tropft eine Lösung von 11 g 2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoësäurechlorid in 5 ml Toluol zu, führt noch 1 Stunde bei 0°C und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Danach wird abgekühlt und mit 20 ml Wasser und 3 ml konzentrierter H_2SO_4 versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige mit Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

20 gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Natriumchlorid gesättigte Lösung abgetrennt und 4,5 Stunden gekocht. Anschließend der Rückstand (16,7 g) wird mit 20 ml Wasser und 0,35 g p-Toluolsulfonsäure 4,5 Stunden gekocht. Anschließend extrahiert man mit CH_2Cl_2 , wäscht die organische Phase mit Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Es bleiben 11,6 g Rückstand.

Der Rückstand wird zusammen mit 8,7 g Orthoameisensäureester und 9,8 g Essigsäureanhydrid zwei Stunden auf 150°C erhitzt und anschließend wird bei 120–130°C zuerst unter Normaldruck, dann im Hochvakuum eingeeignet. Es werden 12,7 g 2(24-Dichlor-3-cyan-5-fluorbenzoyl)-3-ethoxy-acrylsäureethylester als Öl erhalten.

eingegangen. Es werden 12,7 g 2-(2,4-Dichlor-3-cyan-5-nitrobenzoyl)-5-cyano-4-hydroxy-3-methyl-2-penten-1-ol mit 2,5 g Cyclopropylamin versetzt. Die 12,7 g dieser Verbindung werden in 30 ml Ethanol unter Eiskühlung mit 2,5 g Cyclopropylamin versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit 30 ml Wasser verröhrt, in Eis gekühlt, der ausgefallene Feststoff abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Es werden 11,8 g (2(4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäureester vom Schmelzpunkt 65–67°C erhalten.

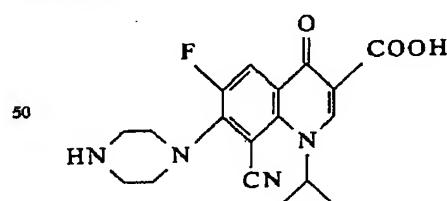
41,2 g dieser Verbindung und 13,6 g KOtBu werden in 500 ml Dioxan 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert.

35 Die organische Phase wird gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Isopropanol verrührt. Der anfallende Feststoff wird isoliert und getrocknet. Es werden 18,0 g 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethylester vom Schmelzpunkt 162–65°C erhalten.

1 g dieser Verbindung werden zusammen mit 3,5 ml Essigsäure, 3 ml Wasser und 0,3 ml Schwefelsäure 4 Stunden auf 140–5°C erhitzt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und der Feststoff isoliert. Es werden 0,7 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 281–282°C erhalten.

Beispiel 2

8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7(1-piperazinyl)-3-chinoloncarbonsäure 0,5 g Produkt aus Beispiel 1

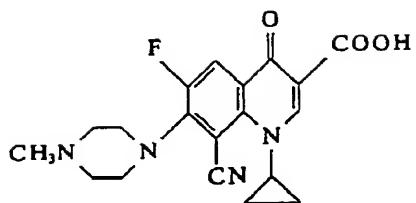


55 und 0,42 g Piperazin werden in 8 ml Dioxan 3 Stunden gekocht. Danach wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 8 ml Wasser versetzt. Die entstandene Lösung wird mit HCl neutral gestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

60 Feststoff isoliert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,4 g der Titelverbindung. Schmelzpunkt: > 300°C.

Beispiel 3

8-Cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



5

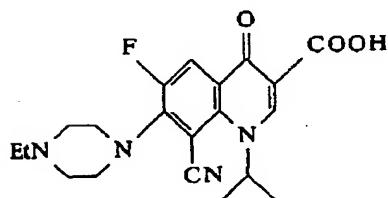
0,5 g Produkt aus Beispiel 1 und 0,48 g N-Methyl-piperazin werden in 8 ml Dioxan 3 Stunden gekocht. Danach wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und die entstehende Lösung neutral gestellt. Der ausgefallene Feststoff wird isoliert, gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 0,5 g der Titelverbindung.
Schmelzpunkt: 264–265°C.

10

15

Beispiel 4

8-Cyan-1-cyclopropyl-7(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



20

25

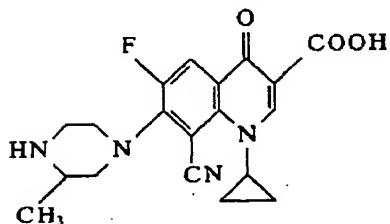
0,5 g Produkt aus Beispiel 1 und 0,55 g N-Ethyl-piperazin werden in 8 ml Dioxan 3 Stunden gekocht. Anschließend wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und neutral gestellt. Man extrahiert mit Methylenechlorid, trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Natriumsulfat und engt ein. Es bleiben 0,5 g der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt > 300°C zurück.

30

35

Beispiel 5

8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



40

45

0,5 g Produkt aus Beispiel 1 und 0,48 g 2-Methyl-piperazin werden in 8 ml Dioxan 3 Stunden gekocht. Anschließend wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt.
Man gibt 1n-HCl zu, bis die Lösung neutral ist. Der ausgefallene Feststoff wird abgenutscht und getrocknet. Es werden 0,4 g der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt > 300°C erhalten.

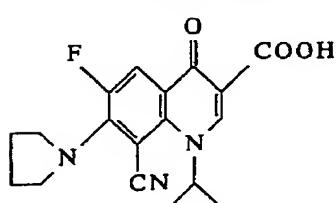
50

Beispiel 6

8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pyrrolidinyl)-3-chinolincarbonsäure

55

60



65

3,05 g Produkt aus Beispiel 1 und 2,5 ml Pyrrolidin werden in 50 ml Dioxan 3 Stunden gekocht. Man engt im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Wasser auf. Es wird mit 1n-HCl neutral gestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abgenutscht, getrocknet und mit Acetonitril verrührt. Es werden 1,8 g der Titelverbindung mit

dem Schmelzpunkt 274–6°C erhalten.

Beispiel für eine erfindungsgemäße Tablette

5	Jede Tablette enthält:	
	Verbindung des Beispiels 5	583,0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	55,0 mg
	Maisstärke	72,0 mg
	Poly-(1-vinyl-2-pyrrolidon) unlöslich	30,0 mg
10	Hochdisperses Siliciumdioxid	5,0 mg
	Magnesiumstearat	5,0 mg
		<u>750,0 mg</u>

Die Lackhülle enthält:

15	Poly-(O-hydroxypropyl-O-methyl)-cellulose 15 cp	6,0 mg
	Macrogol 4000 rec. INN	2,0 mg
	Polyethylenglykole (DAB)	
20	Titan-(VI)-oxid	2,0 mg

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegen gram-positive und gram-negative Keime, insbesondere gegen Enterobakteriaceen; vor allem auch gegen solche, die resistent sind gegen verschiedene Antibiotika, wie z. B. Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Sulfonamide, Tetracycline.

25 Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin sowie als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und organischen Materialien, insbesondere von organischen Materialien aller Art, z. B. Polymeren, Schmiermitteln, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von Wasser.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein sehr breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-negative und gram-positive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

35 Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

40 Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:
Gram-positive Kokken, z. B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. 45 Gram-negative Stäbchen wie Enterobakteriaceen, z. B. Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (Neisseria gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobakteriaceen, z. B. Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Citrobacter (Citrob. freundii, Citrob. diversus), Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen (Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytoca), Enterobacter (Ent. aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr. marcescens), Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung Acinetobacter. Daraüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung Pseudomonas (Ps. aeruginosa, Ps. maltophilia) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z. B. Baceteroides fragilis, Vertreter der Gattung Peptococcus, Peptostreptococcus sowie die Gattung Clostridium; ferner Mykoplasmiden (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum) sowie Mykobakterien, z. B. Mycobakterium tuberculosis.

45 Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäße Verbindungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielweise genannt:

50 Infektionskrankheiten beim Menschen wie zum Beispiel Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Peritonitis, Pyelonephritis, Cystitis, Endocarditis, Systeminfektionen, Bronchitis (akut, chronisch), septische Infektionen, Erkrankungen der oberen Luftwege, diffuse Panbronchiolitis, pulmonäres Emphysem, Dysenterie, Enteritis, Leberabszesse, Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, gastrointestinale Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, zystische Fibrose, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnopoperationen, Osteomyelitis, 55 septische Arthritis, Cholecystitis, Peritonitis mit Appendicitis, Cholangitis, intraabdominale Abszesse, Pankreatitis, Sinusitis, Mastoiditis, Mastitis, Tonsillitis, Typhus, Meningitis und Infektionen des Nervensystems, Salpingitis, Endometritis, Genital-Infektionen, Pelvooperitonitis und Augeninfektionen.

60 Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispiele seien genannt:
Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Mastitis-Metritis-Agalaktie-Syndrom, Mastitis;
65 Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosis, Genitalinfektionen;
Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;
Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mycoplasmosis, *E. coli*-Infektionen, chronische Luftwegserkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie zum Beispiel Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebakterien, Borrelia, Treponema, Nocardia, Rickettsien, Yersinia, erweitert.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfundungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfundungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$ oder $\frac{1}{4}$ einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagedosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulat, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulat können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talcum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulat können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffen auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C₁₄-Alkohol mit C₁₆-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talcum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talcum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylen glykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl, und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmasse vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfundungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral, (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen,

Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophthalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulat, Pellets, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfundungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

5 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfundungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 10 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfundungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

15 So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationswert der Wirkstoffe kann durch jeden 20 Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Die neuen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden. Dadurch kann eine Infektion durch gram-negative oder gram-positive Bakterien verhindert, gebessert und/oder geheilt werden und dadurch eine Förderung des Wachstums und eine Verbesserung der Verwertung des Futters erreicht werden.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.